

<https://helda.helsinki.fi>

Ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien uudet hoitokohteet

Olkkonen, Vesa M.

2018

Olkkonen , V M , Sinisalo , J & Jauhiainen , M 2018 , ' Ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien uudet hoitokohteet ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 9 , Sivut 943-950 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14299> >

<http://hdl.handle.net/10138/302430>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Vesa M. Olkkonen, Juha Sinisalo ja Matti Jauhiainen

Miten vähentää lipidi-, verenpaine- ja antitromboottisia lääkkeitä käyttävien jäännösriskiä?

Ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien uudet hoitokohteet

Sydän- ja verisuonitautien hoidossa on saavutettu hyviä tuloksia statiini-, verenpaine- ja antitromboottisilla lääkehoidoilla, mutta osalle näitä peruslääkityksiä käyttävistä potilaista jäljelle jäävä riski on lääkityksistä huolimatta varsin suuri. Tämän jäännösriskin vähentämiseksi ja sellaisten potilaiden hoitamiseksi, jotka eivät siedä statineja tai joilla on erityisen suuri sydän- ja verisuonitautiriski, esimerkiksi perinnöllinen hyperkolesterolemia (FH) -mutaatioiden yhteydessä, kehitetään intensiivisesti uusia lääkkeitä. PCSK9:n (proteini konvertaasi subtilisiini/keksiini tyyppi 9) estäjiä otetaan jo käyttöön, ja lisäksi uusia kohdemolekyylejä ovat kolesteroliesteriiniä siirtävä proteiini (CETP), angiopoietiniin kaltainen proteiini 3 (ANGPTL3), apolipoproteiini C-III (apoC-III), lipoproteiini (a) eli Lp(a) ja tulehduspuolella interleukiini 1 beeta (IL-1 β). Monet näihin kohdistuvista lääkkeistä ovat biologisia, joko monoklonalisia vasta-aineita tai antisense-oligonukleotideja. Esittelemme lyhyesti näiden molekyylien toimintamekanismit ja syyt, joiden takia niitä pidetään lupaavina hoitojen kohteina sekä kliinisten lääketutkimusten tämänhetkisen vaiheen ja tärkeimmät tulokset.

Ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien hoidossa rutiinimaisesti käytettävistä kolesterolilääkkeistä (statiinit, etsetimibi), verenpaine- ja antitromboottisista lääkehoidoista sekä käyttöönottoaiheesta olevasta PCSK9:n estolääkityksestä huolimatta nämä taudit ovat edelleen yleisin kuolinsyy Suomessa ja muissa kehittyneissä maissa. Niiden merkitys suurenee jatkuvasti myös kehittyvissä maissa.

On huomioitava, että PCSK9:n estäjien kliininen käyttö on vasta alkamassa, ja niiden laajempi käyttö yhdistettynä statiinihoitoon saattaa merkittävästi vähentää jäännösriskiä tulevaisuudessa. Tästä huolimatta uusia kohdemolekyylejä, joihin vaikuttamalla tätä jäännösriskiä voitaisiin vähentää, etsitään aktiivisesti. Uudet lääkkeet ovat erityisen tärkeitä FH-potilaiden hoidon kannalta, sillä sekä statiinien että

PCSK9:n estäjien teho perustuu paljolti LDL-reseptorien toimintaan, ja nämä laajasti käytetyt lääkkeet tehoavat huonosti LDL-reseptoreihin kohdistuvien FH-mutaatioiden kantajiin. Tässä yhteydessä on hyvä muistaa, että kliiniset lääketutkimukset aloitetaan tyyppillisesti, kun tutkittavat ovat keski-ikäisiä, ja niiden kesto on suhteellisen lyhyt, 2–10 vuotta. On selvää, että tutkimuksissa siksi yliarvioidaan jäännösriskin osuutta. Jäännösriski olisikin huomattavasti pienempi, jos diagnosointi ja hoidon aloitus tapahtuisivat varhaisemmassa ikävaiheessa.

Ateroskleroosin kehittymiseen vaaditaan sekä rasva-aineiden, pääasiassa kolesterolin, kertymistä valtimoiden sisäkerrokseen että valtimon seinämän kroonista tulehdusta. Tärkeitä ovat myös runsastriglyseridisten lipoproteiiniin (kylomikronit, VLDL) jäännöshiukkaset, jotka sisältävät huomattavan määrän kolesteri-

TAULUKKO. Ateroskleroosilääke-ehdokkaista.

Kohde	Lääke	Kliininen tutkimus	Potilasryhmä, tulokset
ANGPTL3	Evinakumabi	II vaihe	ANGPTL3-, VLDL-, LDL- ja HDL-pitoisuudet pienenevät FH-potilaidenkin LDL-pitoisuus pienenee
	IONIS-ANGPTL3-L _{Rx}	II vaihe	ANGPTL3-, VLDL-, LDL- ja HDL-pitoisuudet pienenevät
ApoC-III	Volanesoriseeni = IONIS-APOCIII _{Rx}	APPROACH, COMPASS, BROADEN, III vaihe	Triglyseridipitoisuus pienenee, HDL-pitoisuus suurenee Hypertriglyseridemiapotilaiden tutkimus käynnissä
Lp(a)	Statiinit	JUPITER, III vaihe	Lp(a)-pitoisuus lisääntyi
	PCSK9:n estäjät	II vaihe	Lp(a)-pitoisuus pienenee
	Mipomerseeni = IONIS-Apo(a) _{Rx}	III vaihe	Lp(a)-, LDL-, ja non-HDL-kolesterolipitoisuudet sekä FH-potilaiden sydäntapahtumat vähenivät. Käytetään FH-homotsygoottien hoitoon Yhdysvalloissa
	Plasmafereesi	III vaihe	Sydäntapahtumat vähenivät 80–85 %
	IONIS-APO(a) _{Rx} IONIS-APO(a) _{LRx}	II vaihe	Lp(a)-pitoisuus pienenee voimakkaasti
IL-1β	Kanakinumabi	CANTOS, III vaihe	Sydäninfarkti, hsCRP > 2 mg/l Yhdellä käytetyistä annoksista sydäntapahtumat vähenivät 15 %
p38 MAPK	Losmapimodi	LATITUDE-TIMI 60, III vaihe, keskeytettiin	Äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä Ei tehoa sydäntapahtumiin
sPLA2	Varespladibi	VISTA-16, III vaihe, keskey- tettiin	Äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä Ei tehoa sydäntapahtumiin
	Darapladibi	STABILITY, SOLIDIFY, III vaihe, keskeytettiin	Stabiili sepelvaltimotauti Ei tehoa sydäntapahtumiin
Neutrofiilit	Kolkisiini	III vaihe, pieni tutkimus	Stabiili sepelvaltimotauti Sydäntapahtumien väheneminen
DHFR	Metotreksaatti	III vaihe	Nivelreuma, psoriaasipotilaat Todisteita sydäntautiriskin pienentämisestä, osin risti- riitaisia tuloksia
Antigeenien esittely, TLR9	Hydroksiklorokiini	III vaihe	Sydäninfarktipotilaat Alkamassa

hsCRP = herkkä C-reaktiivinen proteiini, p38 MAPK = p38-mitogeenien aktivoiva proteiini, sPLA2 = erittyvä fosfoli-
paasi A2, DHFR = dihydrofolaatireduktaasi, TLR9 = Tollin kaltainen reseptori 9

lia. Jäännöshiukkasten pieni koko mahdollistaa niiden tunkeutumisen valtimoiden seinämiin ja kolesterolin kertymisen makrofagi-vaahtosoluihin.

Useilla uusilla kohdemolekyyleillä (**TAULUKKO**) pyritään vaikuttamaan kolesterolia ja triglyseridejä kuljettavien lipoproteiinien laatuun ja määrään. CETP, ANGPTL3, apoC-III ja Lp(a) vaikuttavat kolesterolin ja rasva-aineenvaihdunnan eri kohteisiin (1–4). Kolesteroli voi myös muodostaa kiteitä makrofagien sisään ja aktivoida inflammasomin tuottamaan IL-1β:aa

ja ylläpitämään valtimon seinämän tulehdusta. Muun muassa tämän tulehdusreaktioita vähentävän molekyylin estämisellä pyritään hillitsemään tulehdusta valtimoiden seinämissä (5).

CETP:n estäminen

HDL-pitoisuuksien suurentamisen on ajateltu olevan ratkaisu sydän- ja verisuonitautien jäännösriskin pienentämiseksi. ”HDL-kolesterolihypoteesin” innoittamina lääkealan yri-

tykset ovat kehittäneet CETP:n estäjiä, jotka johtavat seerumin HDL-kolesterolipitoisuuden suurenemiseen ja LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen (1). Kolme kliinistä torsetrapibitutkimusta (RADIANCE 1 ja 2, ILLUSTRATE) lopetettiin vakavien haittavaikutusten ja kuolleisuuden lisääntymisen vuoksi (6). Myös kaksi muuta kolmannen vaiheen tutkimusta (dal-OUTCOMES ja ACCELERATE) keskeytettiin, koska sydän- ja verisuonitautitapahtumat eivät vähentyneet. Tehokkain CETP:n estäjä, anasetrapibi, vähensi REVEAL-päätetapahtumatutkimuksessa sydäntapahtumia 9 %, mutta tämä saattaa selittyä LDL-pitoisuuden pienenemisellä, ja lääkkeen valmistaja on päättänyt jättää hakematta myyntilupaa valmisteelle. Voikin olla, että HDL-kolesterolin pitoisuus ei vaikuta sydän- ja verisuonitauteihin, vaan kyse on HDL-hiukkasten toimintaeroista (7).

ANGPTL3:n estäminen

PCSK9:n estämisen lisäksi viimeaikaisin huomion kohde veren rasva-arvojen pienentämiseksi on ANGPTL3, joka estää lipoproteiinilipaasin (LPL) toimintaa ja verenkierron triglyseridien hydrolyysiä rasva- ja lihaskudoksen hiussuonissa (2,8). Tämä johtaa ateroskoottisen TRL:n ja sen jäännöshiukkasten pitoisuuksien huomattavaan lisääntymiseen verenkierrossa ([KUVA](#)).

ANGPTL3:n geneettinen puutos (loss-of-function- eli toiminnanvähennysmutaatio, LOF-mutaatio) aiheuttaa suvuittaisen kombinoituneen hypolipidemian (FHBL2, OMIM#605019), jonka tyypillisiin piirteisiin kuuluvat plasman hyvin pienet triglyseridi-, LDL-kolesterol- ja HDL-kolesterolipitoisuudet (9,10). Erityisen kiintoisa on ANGPTL3 S17X -mutaatio, joka havaittiin kolmessa sukupolvessa italialaisessa Campodimelen pikkukaupungissa (11). Paikkakunta oli jo aikaisemmin ihmetyttänyt tutkijoita, kun se valittiin WHO:n sydänsairautsutkimuksen kohteeksi 1990-luvulla. Paikkakunnan naisten ja miesten odotettavissa oleva elinikä on 95 vuotta eli noin 20 vuotta enemmän kuin italialaisten keskimäärin. Yhtenä oleellisena syynä

on pidetty ANGPTL3:n LOF-mutaatioiden sisäsiirtoista periytymistä.

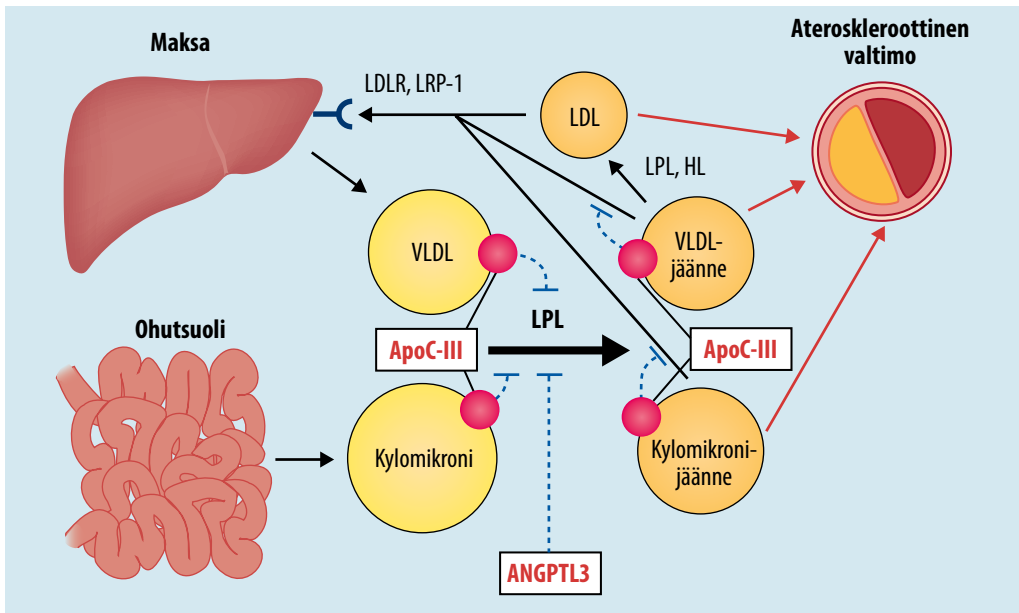
Yhteensä 21 980 sydänsairauspotilasta ja 158 200 verrokkia käsittänyt 19 tutkimuksen meta-analyysi osoitti, että ANGPTL3:n LOF-mutaation kantajilla on 34 % pienempi sydän- ja verisuonitautiriski kuin verrokeilla (12). Tutkimuksessa selvitettiin myös ANGPTL3-pitoisuuden yhteyttä sydän- ja verisuonitauteihin. ANGPTL3-pitoisuuden osalta alimpaan tertiiliin kuuluneiden riski sairastua sydäninfarktiin oli 29 % pienempi verrattuna ylimpään tertiiliin kuuluviin. ANGPTL3:n LOF-varianttien kantajien riskin väheneminen on osoitettu toisessakin tutkimuksessa (13).

Ensimmäisen ja toisen vaiheen kliinisiä ANGPTL3-estäjätutkimuksia on suoritettu. Hoitostrategiana ovat sekä lähetti-RNA:n kautta vaikuttavat antisense-oligonukleotidit että ANGPTL3-vasta-aineet (evinakumabi). Niin antisense-oligonukleotidi- kuin vasta-ainehoitokin pienensivät merkittävästi plasman ANGPTL3- ja lipoproteiinipitoisuuksia (13,14). Koska edellä mainittujen kliinisten tutkimusten tulokset ovat olleet erittäin lupaavia, tutkimukset jatkunevat todennäköisesti kolmanteen vaiheeseen. Lisäksi on huomioitava, että intensiivisen statiinihoidon lisäksi annettu evinakumabi pienensi neljän viikon aikana LDL-kolesterolipitoisuutta edelleen 50 %, triglyseridipitoisuutta 47 % ja HDL-kolesterolipitoisuutta 36 % yhdeksän FH-homotsygootin potilaan joukossa, mikä viittaa mahdollisuuden käyttää ANGPTL3:n estämistä FH-potilaiden jäännösriskin eliminointiin (15).

ApoC-III:n estäminen

ApoC-III on pääasiassa seerumin runsastriglyseridisten lipoproteiinien rakenneosa, mutta sitä on löydettävissä myös LDL- ja HDL-hiukkasista. ApoC-III tunnetaan parhaiten LPL:n estämisestä, mutta sen on myös osoitettu edistävän VLDL:n synteesiä ja erittymistä maksasoluista ([KUVA](#)). Lisäksi apoC-III suurentaa sydän- ja verisuonitautiriskiä estämällä runsastriglyseridisten lipoproteiinien jäännöshiukkasten poistumista maksaan (3).

Lisäksi apoC-III:n on osoitettu lisäävän



KUVA. Apolipoproteiini C-III:n (apoC-III) ja angiopoietiniin kaltaisen proteiinin 3 (ANGPTL3) toiminta lipoproteiiniaineenvaihdunnassa ja vaikutus aterogeneesiin. Lipoproteiini lipaasin (LPL) toiminta sekä runsastriglyseridisten lipoproteiinien (VLDL, kylomikronit) jäännöshiukkasten maksaan poistumisen estäminen (siniset katkoviivat). Tästä seuraa ateroskoottisten lipoproteiinien kertymistä (punaiset nuolet) valtimon seinämän rasvakovettumiin. LDLR = LDL-reseptori, LRP-1 = LDL-reseptorin sukuinen proteiini 1, HL = maksalipaasi

LDL:n aterogeenisuutta ja HDL:n aterogeneesia lisääviä ominaisuuksia sekä edistävän verisuonen endoteelin aktivaatiota ja monosyyttien adheesiota. Linjassa näiden havaintojen kanssa on se tärkeä seikka, että apoC-III:n inaktivoivat eli LOF-variantit eivät pelkästään pienennä seerumin triglyseridipitoisuutta vaan myös suojaavat sepelvaltimotaudilta (16). ApoC-III onkin herättänyt huomattavaa kiinnostusta lääkekehityksen kohteena.

ApoC-III:n ilmentyminen maksassa lisääntyy insuliiniresistenssin yhteydessä, ja samalla lisääntyy runsastriglyseridisten isojen VLDL-hiukkasten erittyminen verenkiertoon. Käytössä olevat statiini- ja fibraattihoidot pienentävät jonkin verran plasman apoC-III-pitoisuutta (3). Tehokkain strategia apoC-III:n inaktivoimiseksi on kuitenkin sen ilmentymisen estäminen antisense-oligonukleotidin (volanesorseeni, IONIS-APOCIII_{RS}) avulla. Kliinisissä toisen vaiheen tutkimuksissa volanesorseeni vähensi apoC-III-pitoisuutta 40–80 %, triglyseridipitoisuutta 31–71 % ja suurensi HDL-kolesterolipitoisuutta 37–46 % ilman merkittäviä

haittavaikutuksia (17–18). Kolmannen vaiheen kliinisiä tutkimuksia on käynnissä kolme: suvuttaista LPL:n puutosta sairastavien potilaiden APPROACH, hypertriglyseridemiapotilaiden COMPASS ja osittaista lipodystrofiaa sairastavien BROADEN.

Lp(a) hoidon kohteena

Lp(a) on erityisrakenteinen verenkierron lipoproteiini. Sen rakenteeseen kuuluu LDL-hiukkanen, johon on liittynyt plasminogeenin kaltainen glykoproteiini, apoproteiini (a). Lp(a):lla on osoitettu olevan selkeä patologinen rooli ateroskleroosin ja tromboosin kehityksessä (19). Meta-analyysit ja viimeaikaiset mendelistiset satunnaistamistutkimukset ovat osoittaneet, että Lp(a)-pitoisuudet liittyvät kausaalisesti sydäninfarktiin, aivohalvauksen ja aorttaläpän ahtauman kehittymiseen. FH-potilaiden Lp(a)-pitoisuudet ovat 2–3 kertaa suuremmat normaaliväestöön verrattuna, ja tärkeänä hoitotavoitteena on saada LDL-pitoisuuksien ohella Lp(a)-pitoisuudet pienemmään (20).

On arvioitu, että noin 20 %:lla väestöstä plasman Lp(a)-pitoisuus on yli 500 mg/l ja että sydäninfarktiriski on noin 2–2,5-kertainen henkilöillä, jotka kuuluvat Lp(a)-pitoisuudeltaan ylimpään 10 persentiiliin (21). Euroopan kardiologinen seura (ESC) ja Euroopan ateroskleroosiyhdistys (EAS) suosittelevat Lp(a)-pitoisuuden mittaamista potilailta, joiden sydänsairausriski on suuri. Erityisen suuri riski on silloin, kun Lp(a)-pitoisuus on yli 500 mg/l (22).

Verenkierron Lp(a)-pitoisuuden pienentämiseen on käytetty useita keinoja, ja jotkin tulokset ovat olleet ei-toivottuja. Statiinihoito on esimerkki tästä. Laajassa JUPITER-tutkimuksessa Lp(a)-pitoisuudet lisääntyivät atorvastatiinia käyttävillä (23). Samansuuntainen Lp(a)-pitoisuutta suurentava vaikutus havaittiin statiinin ja etsetimibin tai niasiinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (24). Plasman Lp(a)-pitoisuuksien pienentämiseksi käytetään nykyään tai on suunnitteilla kolme hoitomuotoa: apoB-lipoproteiinien poistaminen eli plasmafereesi, PCSK9:n estäjät ja apo(a):n ilmentymisen estäminen antisense-oligonukleotidilla (mipomerseeni, IONIS-APO(a)_{Rx}).

On osoitettu, että plasmafereesi pienentää henkilöiden, joiden Lp(a)-pitoisuus on suuri, Lp(a)-pitoisuutta 60–70 % ja että LDL-kolesterolipitoisuus pienentyy saman verran. Nämä tutkimukset myös osoittivat, että plasmafereesikäsittely vähensi sydän- ja verisuonitautitahtumia 80–85 % (25,26). Osalla potilaista Lp(a)-pitoisuus pieneni ilman LDL-kolesterolipitoisuuden muutoksia. Tämä kytkeytyi samalla riskin vähentymiseen, mikä osoittaa Lp(a):n itsenäistä roolia sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä.

PCSK9:n estäjistä on julkaistua tietoa kahdesta PCSK9-vasta-aineesta (27,28). Erityisen kiinnostavaa on, millä mekanismilla PCSK9 vaikuttaa Lp(a)-pitoisuuksiin sekä toisaalta se, miksi PCSK9:n estäjät pienentävät Lp(a)-pitoisuutta mutta statiinit eivät, vaikka molemmat kohdistuvat LDL-reseptoreille.

Toisen ja kolmannen vaiheen antisense-oligonukleotiditutkimuksissa on saavutettu huomattava plasman Lp(a)-pitoisuuksien väheneminen (29,30). Pienehkössä kolmannen

vaiheen tutkimuksessa mipomerseeni vähensi merkittävästi FH-potilaiden Lp(a)-, LDL- ja non-HDL-kolesterolipitoisuuksia, ja tähän liittyi myös merkittävä sydän- ja verisuonitautitahtumien väheneminen (31). Mipomerseenin käyttäminen FH-homotsygoottien potilaiden hoidossa on sallittu Yhdysvalloissa, mutta ei Euroopassa.

Tulehdusta vähentävä hoito

Seerumin tulehdusmerkkiaineet, kuten herkkä CRP (hsCRP) ja interleukiini 6 (IL-6), liittyvät sydän- ja verisuonitautitahtumiin riippumatta LDL-kolesterolipitoisuudesta. Kroonisesti tulehtuneen kudoksen makrofageista vapautuvat tulehdusvälittäjäaineet, kuten IL-1 β ja IL-6, indusoivat yhdessä muiden tulehdusvälittäjäaineiden kanssa CRP:n ilmentymisen ja erittymisen maksassa. IL-1 β on keskeinen sekä luonnollisessa että hankinnaisessa immunitetissä, ja sitä vastaan on kehitetty neutralisoiva humaani monoklonaalinen vasta-aine kanakinumabi, alun perin käytettäväksi kryopyriinitauti (CAPS) -ryhmän autoimmuunisairauksien hoitoon.

Satunnaistetussa kolmannen vaiheen kaksoissokkotutkimuksessa (CANTOS) 10 061 aiemmin sydäninfarktin kärsinyttä potilasta, joiden hsCRP-pitoisuus oli yli 2 mg/l, sai 50, 150 tai 300 mg kanakinumabia ihon alle kolmen kuukauden välein (32). Seuranta-aika oli 3,7 vuotta. Ainoa tilastollisesti merkitsevä vaikutus tutkittaviin sydäntapahtumiin (sydänkuolema tai kuolemaan johtamaton sydän- tai aivoinfarkti) havaittiin, kun annos oli 150 mg, jolloin riskisuhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli 0,74–0,98). Huomattavaa on, että kokonaiskuolleisuus ei tutkimuksessa muuttunut merkitsevästi, sillä infektiokuolleisuus suureni hieman koe-ryhmissä, jotka saivat kanakinumabia.

Tämän suhteellisen lyhyen, neljä vuotta kestäneen tutkimuksen pohjalta kokonaiskuolleisuuden arviointi on verrattain epäluotettavaa. Tulos tukee tulehdusprosessien tärkeää lipideistä riippumatonta roolia ateroskleroosin kehittämisessä, mutta on selvää, että parhaiden kohdemolekyylien ja hoitokäytäntöjen etsiminen vaatii vielä paljon työtä.

Ydinasiat

- » Uudet ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien lääkehoidot ovat tärkeitä jäänösriskin pienentämiseksi sekä erityisen suuririskisten potilaiden hoitamiseksi.
- » Tärkeimmät I–III vaiheen lääketutkimukset liittyvät ANGPTL3:n, apoC-III:n ja Lp(a):n toiminnan estämiseen tai pitoisuuksien pienentämiseen.
- » Tulehdusta vähentävän lääkehoidon tutkimuskohteina ovat IL-1 β - ja TNF- α -antagonistien, kolkisiinin, metotreksaatin ja hydroksiklorokiinin hyödyt sydän- ja verisuonitautiriskin pienentämisessä.

Muita tulehdusprosessien hillitsemiseen perustuvia lääkekokeiluja ovat losmapimodi-, varespladibi-, darapladibi-, kolkisiini-, hydroksiklorokiini- ja metotreksaattitutkimukset. Losmapimodi estää eräitä p38-mitogeenien aktivoimia proteiinikinaaseja (p38 MAPK), jotka toimivat solustressivasteiden välittäjinä ja aktivoivat tulehdustapahtumia. Kolmannen vaiheen LATITUDE-TIMI 60 -tutkimus osoitti, että losmapimodi ei vähentänyt akuutin sydäninfarktin takia sairaalahoidossa olleiden potilaiden sydäntapahtumia.

Varespladibi ja darapladibi estävät erittyvää fosfolipaasi A2:ta (sPLA2), jolla on tärkeä rooli arakidonihapon johdoksina syntyvien tulehdusellisten eikosanoidien synteesissä. Molempien yhdisteiden kliiniset sydän- ja verisuonitautitutkimukset keskeytettiin, sillä lääkkeiden vaikutusta tapahtumiin ei havaittu.

Sen sijaan neutrofiilien toimintaa tulehtuneissa kudoksissa estävä kolkisiini osoittautui lupaavammaksi. Statiinihoidon lisäksi annettu kolkisiini (0,5 mg/vrk) vähensi merkittävästi 282 stabiilia sepelvaltimotautia sairastavan potilaan sydäntapahtumia verrattuna 250 hengen lumeryhmään (riskisuhde 0,29, 95 %:n luottamusväli 0,15–0,56) (33). Tutkimuksen potilasmäärä oli huomattavan pieni, joten hoidon tehon arviointi sen perusteella on vaikeaa.

Reumalääke hydroksiklorokiini vaikuttaa moniin ateroskleroosin riskitekijöihin. Se pienentää veren kolesterolin ja glukoosipitoisuuksia sekä toimii antitromboottisena ja tulehdusta vähentävänä lääkkeenä. Suomessa on käynnissä infarktipotilaiden pilottivaiheen hydroksiklorokiinitutkimus (34).

Nivelreumaan ja psoriaasiin liittyy sydän- ja verisuonitautiriskin suureneminen, joka todennäköisesti johtuu sairauksiin liittyvästä kroonisesta tulehdustilasta. Näitä sairauksia voidaan hoitaa muun muassa metotreksaattilla, dihydrofolaatireduktaasin toimintaa estävällä immuunisalpaajalla ja tuumorinekroositekijä (TNF) alfan biologisilla estäjillä. Tutkijoita on kiinnostanut, voisiko näiden lääkkeiden tulehdusta estävä vaikutus heijastua edullisesti sydän- ja verisuonitautitapahtumiin. Systemoidussa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä todettiin, että kroonisista tulehdussairauksista kärsivien potilaiden metotreksaattilääkitykseen liittyy sydän- ja verisuonitautiriskin 21 %:n pieneminen (35).

Kaikki tutkimukset eivät tätä havaintoa kuitenkaan tue. Yli 10 000 henkilön tutkimuksessa vain TNF-antagonisteja käyttävien nivelreumapotilaiden sydän- ja verisuonitautiriski pieneni, ei metotreksaattia käyttävien (riskisuhde 0,50, 95 %:n luottamusväli 0,26–0,97) (36). Tanskalaisessa psoriaasiaineistossa taas osoitettiin sekä metotreksaatin että TNF-alfan estäjien liittyvän sydän- ja verisuonitautitapahtumariskin pienemiseen (riskisuhde 0,48, 95 %:n luottamusväli 0,17–1,38) verrattuna muita hoitoja saaneeseen vertailuryhmään (37).

Yli 25 000 psoriaasipotilaan tutkimuksessa verrattiin systeemisen tulehdusta vähentävän lääkehoidon ja valohoidon vaikutuksia sydäninfarktiriskiin (38). Tulokset riippuivat potilaiden iästä. Sydän- ja verisuonitautiriski pieneni alle 50-vuotiaiden ryhmässä (riskisuhde 0,65, 95 %:n luottamusväli 0,32–1,34) mutta suureni 50–70-vuotiaiden ryhmässä (riskisuhde 1,37, 95 %:n luottamusväli 0,79–2,38) verrattuna valohoitoa saaneisiin. Eteneviä tutkimuksia siis tarvitaan ennen kuin systeemisen tulehdusta vähentävän lääkehoidon vaikutukset riskiin ovat luotettavasti pääteltävissä.

Lopuksi

Sydän- ja verisuonitauteihin on tärkeää löytää uusia lääkkeitä jännösriskin vähentämiseksi. Statiinien samoin kuin käyttöön otettavien PCSK9:n estäjien teho perustuu paljolti LDL-reseptorien toimintaan, joten nämä hoidot toimivat heikosti monilla FH-mutaatioiden kantajilla. Uusia lääkkeitä siis tarvitaan kiipeästi. Lähes kaikki CETP:n estäjät on hylätty kolmannen vaiheen tutkimuksissa tehottomuutensa tai haittavaikutustensa vuoksi.

Muista uusista aihiolääkkeistä valtaosa on biologisia lääkkeitä eli joko monoklonalisia vasta-aineita tai antisense-oligonukleotideja. Näihin kuuluvasta apoC-III-antisense-oligonukleotidista (volanesorseeni, IONIS-APO-CIII_{Rx}) on käynnissä kolmannen vaiheen tutki-

muksia. IL-1 β -vasta-aine kanakinumabista oli ensimmäisessä kolmannen vaiheen tutkimuksessa hyötyä vain yhtä kokeilluista annoksista käytettäessä, ja se vaatii lisätutkimuksia, myös turvallisuutensa osalta. Suuria odotuksia kohdistuu biologisiin ANGPTL3:n estäjiin, jotka todennäköisesti etenevät pian kolmannen vaiheen tutkimuksiin.

Kun lääkevalikoima tulevaisuudessa lisääntyy, valtimonkovettumistaudin hoito monimutkaistuu. Statiinit säilynevät perushoitomuotona, mutta tämän lisäksi räätälöitäneen muita potilaskohtaisia hoitoja. Biologiset lääkkeet ovat erittäin kalliita, joten niiden laaja korvattavuus ei voi toteutua. ■

VESA OLKKONEN, FT, professori

Suomen Ateroskleroosiyhdistys ry:n puheenjohtaja
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Helsinki

JUHA SINISALO, LT, kardiologian professori, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Sydän- ja keuhkokeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

MATTI JAUHIAINEN, FT, dosentti, vanhempi tutkija

Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Vesa Olkkonen ja Matti Jauhiainen: Ei sidonnaisuuksia

Juha Sinisalo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra-Zeneca, Amgen, Novo Nordisk Farma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Actelion Pharmaceuticals, Medtronic)

SUMMARY

New therapeutic targets for atherosclerotic cardiovascular diseases: How can we reduce the residual risk of subjects on lipid-lowering, anti-hypertensive and anti-thrombotic medication?

In the treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), good results have been achieved by employing lipid-lowering, anti-hypertensive and anti-thrombotic therapies. The residual risk, however, still remains relatively high for some patients. To reduce this residual risk and to treat patients who are statin-intolerant or who have an exceptionally high CVD risk e.g. due to familial hypercholesterolemia (FH) mutations, new drug regimes are intensively sought. In addition to the PCSK9 inhibitors currently devised for clinical use, new therapy targets include cholesterol ester transfer protein (CETP), angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), apolipoprotein C-III (apoC-III), lipoprotein(a) [Lp(a)], and the inflammatory mediator interleukin-1b (IL-1b). Many of the drugs targeting these molecules are biological, either monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides. In this review article we briefly summarize the mechanisms of action of the above molecules, the reasons why they have been considered promising therapy targets, and the present status of clinical trials as well as their most important results.

KIRJALLISUUTTA

1. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition is not yet dead-pro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:439–41.
2. Kersten S. Angiopietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:731–9.
3. Taskiran MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:59.
4. Kelly E, Hemphill L. Lipoprotein(a): a lipoprotein whose time has come. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:48.
5. Awan Z, Genest J. Inflammation modulation and cardiovascular disease prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:719–33.
6. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, ym. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–22.
7. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Barter PJ, ym. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:9–19.
8. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine* 2016;52:187–93.
9. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, ym. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2010;363:2220–7.
10. Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, ym. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1706–13.
11. Pisciotto L, Favari E, Magnolo L, ym. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:42–50.
12. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, ym. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2054–63.
13. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, ym. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:211–21.
14. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, ym. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377:222–32.
15. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, ym. ANGPTL3 Inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;377:296–7.
16. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, ym. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
17. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, ym. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015;373:438–47.
18. Yang X, Lee SR, Choi YS, ym. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. *J Lipid Res* 2016;57:706–13.
19. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, ym. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339–59.
20. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, ym. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:577–87.
21. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, ym. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–9.
22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, ym. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
23. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, ym. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635–42.
24. Yeang C, Hung MY, Byun YS, ym. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016;10:594–603.
25. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, ym. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229–39.
26. Roeseler E, Julius U, Heigl F, ym. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2019–27.
27. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, ym. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711–5.
28. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, ym. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1278–88.
29. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, ym. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472–83.
30. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, ym. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239–53.
31. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, ym. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:1011–21.
32. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, ym. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
33. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, ym. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
34. Hartman O, Kovanen PT, Lehtonen J, ym. Hydroxychloroquine for the prevention of recurrent cardiovascular events in myocardial infarction patients: rationale and design of the OXI trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:92–7.
35. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, ym. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362–70.
36. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, ym. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576–82.
37. Ahlehoj O, Skov L, Gislason G, ym. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1128–34.
38. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol* 2011;165:1066–73.